

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Theophyllin Aristo 350 mg Retardkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Theophyllin

1 Hartkapsel, retardiert enthält 350 mg Theophyllin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Halb transparente/halb weiße Retardkapseln

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/Antiasthmaticum

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).

Hinweis: Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika und Glukokortikoiden, durchzuführen.

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin Aristo, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.

Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Theophyllin Aristo ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte möglichst anhand der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich: 5-12  $\mu\text{g/ml}$ , 20  $\mu\text{g/ml}$  sollten nicht überschritten werden). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

Zur Bestimmung der Initialdosis ist eine eventuelle Vormedikation mit Theophyllin oder seinen Verbindungen hinsichtlich einer Dosisverminderung zu berücksichtigen.

Für die Ermittlung der Dosis ist das Normalgewicht als Körpergewicht einzusetzen, da Theophyllin nicht vom Fettgewebe aufgenommen wird.

Für Erwachsene beträgt die tägliche Erhaltungsdosis von Theophyllin ca. 11-13 mg je kg Körpergewicht.

Raucher benötigen im Vergleich zu nichtrauchenden Erwachsenen eine höhere körpergewichtsbezogene Theophyllin-Dosis, da die Eliminationsrate erhöht ist. Bei Rauchern, die das Rauchen einstellen, sollte wegen des Anstiegs des Theophyllin-Spiegels vorsichtig dosiert werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerem Sauerstoffmangel, Lungenentzündung, Virusinfektion (insbesondere Influenza), sowie bei der Behandlung mit bestimmten anderen Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5) ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt. Weiterhin ist über eine reduzierte Theophyllin-Ausscheidung nach Influenza- und BCG-Impfung berichtet worden, sodass bei gleichzeitiger Behandlung ebenfalls eine Dosisminderung erforderlich sein kann.

#### Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt.

Bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation von Theophyllinmetaboliten kommen.

Solche Patienten benötigen daher geringere Dosen und Steigerungen müssen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

#### Kinder

Theophyllin Aristo darf bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Kinder ab 6 Monaten benötigen im Vergleich zu nichtrauchenden Erwachsenen eine höhere körpergewichtsbezogene Theophyllin-Dosis, da bei dieser Patientengruppe die Eliminationsrate höher ist. Im Gegensatz hierzu ist bei Säuglingen unter 6 Monaten die Theophyllinausscheidung verlangsamt.

Theophyllin Aristo sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. Es stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung, die bei Kindern unter 12 Jahren besser geeignet sind.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 60. Lebensjahr) ist die Theophyllinausscheidung verlangsamt.

Die Anwendung von Theophyllin Aristo bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4 ).

#### Empfohlenes Dosierungsschema

Je nach Lebensalter sind folgende Erhaltungsdosierungen zu empfehlen:

| Alter in Jahren         | Körpergewicht in kg | Tägliche Dosis Theophyllin in mg je kg Körpergewicht <sup>1</sup> | Tägliche Dosis Theophyllin in mg | Anzahl der Retardkapseln |
|-------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Jugendliche 12-16       | 40-60               | 18                                                                | 750-1050                         | 2-3                      |
| Erwachsene Nichtraucher | 60-70               | 11-13                                                             | 650-900                          | 2                        |

|         |       |    |           |   |
|---------|-------|----|-----------|---|
| Raucher | 60-70 | 18 | 1050-1250 | 3 |
|---------|-------|----|-----------|---|

<sup>1</sup> Bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

Die Tagesdosis soll auf eine morgendliche und eine abendliche Dosis verteilt werden.

Wird von einem nicht retardierten auf ein retardiertes Theophyllin-Präparat gewechselt, so ist zu beachten, dass die angegebene Tagesdosis evtl. reduziert werden kann.

Bei der Umstellung von einem retardierten Theophyllinpräparat auf ein anderes sollte der Theophyllinserumspiegel kontrolliert werden, da sich die Präparate in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden können. Dies ist ebenfalls bei der Verabreichung von hohen Dosen empfehlenswert.

Sollte es zu Überdosierungserscheinungen kommen, so sollte je nach Schweregrad die nächste Dosis ausgelassen oder um 50% vermindert werden. Eine notwendige Dosiskorrektur sollte möglichst anhand des Theophyllin-Spiegels im Serum (TDM) ermittelt werden.

#### Art und Dauer der Anwendung

Theophyllin Aristo soll nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Behandlung sollte möglichst am Abend kurz vor dem Schlafengehen beginnen und langsam über 2-3 Tage gesteigert werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- frischer Herzinfarkt
- akute tachykarde Arrhythmien
- Kinder unter 6 Monaten (siehe Abschnitt 4.2)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Theophyllin Aristo sollte nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- instabiler Angina pectoris,
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien,
- schwerem Bluthochdruck,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Hyperthyreose,
- epileptischem Anfallsleiden,
- Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwür,
- Porphyrie,
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

Die Anwendung von Theophyllin Aristo bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die eine Elektrokrampftherapie erhalten, ist besondere Vorsicht geboten, da Theophyllin die Anfälle verlängern kann. Das Auftreten eines Status epilepticus ist möglich.

Sollte die empfohlene Dosierung keine ausreichende Wirkung zeigen und falls Nebenwirkungen auftreten, sollte die Serumkonzentration von Theophyllin überwacht werden.

### Akute fieberige Erkrankungen

Fieber vermindert die Clearance von Theophyllin. Um Intoxikationen zu vermeiden, kann eine Reduzierung der Dosis notwendig sein.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrose-Isomaltase-Mangel sollten Theophyllin Aristo nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Theophyllin wird in der Leber u.a. über das Enzym CYP1A2 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzym beeinflussen, kann zu Änderungen des Theophyllin-Abbaus führen.

Theophyllin Aristo wirkt synergistisch mit anderen xanthinhaltigen Medikamenten,  $\beta$ -Sympathomimetika, Coffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit sowie eine verminderte Wirksamkeit finden sich:

- bei Rauchen,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Sulfinpyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) und Aminoglutethimid.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem dieser Arzneimittel sollte der Theophyllin-Spiegel kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchgeführt werden. Dies gilt auch nach dem Absetzen eines dieser Medikamente.

Verzögerter Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllin-Blutspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Arzneimitteln auftreten: oralen Kontrazeptiva, Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin), Chinolonen (Gyrase-Hemmstoffen, s. u.), Isonikotinsäurehydrazid, Tiabendazol, Calcium-Antagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem), Propranolol, Propafenon, Mexiletin, Ticlopidin, Cimetidin, Allopurinol,  $\alpha$ -Interferon, Rofecoxib, Pentoxifyllin, Fluvoxamin, Viloxazin, Disulfiram, Zileuton, Phenylpropanolamin, Influenza- und BCG-Vakzinen. Hierbei kann eine Dosisverminderung von Theophyllin angezeigt sein.

Einzelnen Berichten zufolge sind auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Ranitidin, Aciclovir oder Zafirlukast Überdosierungserscheinungen von Theophyllin beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Behandlung sollte die individuell erforderliche Theophyllin-Dosis daher sorgfältig ermittelt werden.

Bei paralleler Behandlung mit Ciprofloxacin ist die Theophyllin-Dosis auf maximal 60 %, bei Anwendung von Enoxacin auf maximal 30 % und bei Anwendung von Grepafloxacin oder Clinafloxacin auf 50 % der empfohlenen Dosis zu reduzieren. Auch andere Chinolone (z. B. Pefloxacin, Pipemidsäure) können die Wirkung von Theophyllin-Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitende engmaschige Theophyllin-Konzentrationsbestimmungen durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid kann der Theophyllinspiegel steigen oder auch abfallen. Theophyllinspiegelkontrollen sind angezeigt.

Die Wirkung von Lithiumcarbonat,  $\beta$ -Rezeptorenblockern, Adenosin und Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Gabe von Theophyllin Aristo abgeschwächt werden.

Theophyllin verstärkt die harntreibende Wirkung von Diuretika.

Es liegen Hinweise vor, dass eine Senkung der Krampfschwelle des Gehirns bei gleichzeitiger Gabe von bestimmten Fluorochinolonen oder Imipenem auftreten kann.

Die Anwendung von Halothan kann bei Patienten, die Theophyllin Aristo erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von Theophyllin Aristo mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimenons liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Anwendung von Theophyllin Aristo in dieser Zeit vermieden werden.

Während des zweiten und dritten Trimenons sollte Theophyllin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da es die Plazenta passiert und im Feten sympathomimetisch wirken kann.

Mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft können die Plasmaproteinbindung sowie die Clearance von Theophyllin abnehmen, so dass eine Dosisreduzierung zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen notwendig werden kann.

Wird eine Patientin am Ende der Schwangerschaft mit Theophyllin behandelt, kann es zur Wehenhemmung kommen. Pränatal exponierte Neugeborene müssen sorgfältig auf Theophyllin-Wirkungen überwacht werden.

##### Stillzeit

Theophyllin geht in die Muttermilch über, es können therapeutische Serumkonzentrationen beim Kind erreicht werden. Aus diesem Grund ist die therapeutische Theophyllin-Dosis bei einer stillenden Patientin so niedrig wie möglich zu halten. Das Stillen sollte möglichst unmittelbar vor der Gabe des Arzneimittels erfolgen.

Das gestillte Kind muss sorgfältig auf ein mögliches Auftreten von Theophyllin-Wirkungen hin überwacht werden. Sollten höhere therapeutische Dosen notwendig sein, muss abgestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten in größerer Höhe oder ohne festen Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u. a. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium und -Kreatinin sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Erregungszustände, Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Schwindel.

#### Herzerkrankungen

Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Blutdruckabfall.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Stimulation der Magensäuresekretion.

Infolge der Tonusminderung im unteren Ösophagussphinkter kann ein bestehender gastroösophagealer Reflux in der Nacht verstärkt werden.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Verstärkte Diurese.

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 µg/ml) auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome der Intoxikation

Bei Theophyllin-Serumspiegeln zwischen 20 und 25 µg/ml finden sich in der Regel die bekannten Theophyllinnebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) mit gesteigerter Intensität.

Vor allem bei Theophyllin-Serumspiegeln von mehr als 25 µg/ml können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Versagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darm-Erscheinungen (u.a. gastrointestinale Blutungen) auftreten.

Solche Reaktionen können auch ohne die Vorboten leichter Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllinüberdosierungen. Bei einer Vergiftung mit retardierten Theophyllinpräparaten können die Symptome verzögert auftreten.

Bei erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit sind schwerere Überdosierungserscheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

#### Therapie bei Intoxikationen

##### Bei leichten Überdosierungserscheinungen

Das entsprechende Präparat sollte abgesetzt und der Theophyllin-Serumspiegel bestimmt werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis entsprechend vermindert werden.

##### Therapie aller Theophyllinintoxikationen

Bis zu zwei Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Zur weiteren Giftentfernung sollte wiederholt Aktivkohle, ggf. in Kombination mit einem schnell wirksamen Laxans (z. B. Glaubersalz) verabreicht werden.

Bei zentralnervösen Reaktionen (z. B. Unruhe und Krämpfen)

Diazepam i.v., 0,1-0,3 mg/kg KG, bis zu 15 mg.

Bei vitaler Bedrohung

- Überwachung lebenswichtiger Funktionen,
- Freihalten der Atemwege (Intubation),
- Zufuhr von Sauerstoff,
- bei Bedarf i.v. Volumensubstitution mit Plasmaexpandern,
- Kontrolle und evtl. Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushalts,
- Hämotherapie (s. u.).

Bei bedrohlichen Herzrhythmusstörungen

Intravenöse Gabe von Propranolol bei Nicht-Asthmatikern (1 mg bei Erwachsenen, 0,02 mg/kg KG bei Kindern), diese Dosis kann alle 5-10 Minuten bis zur Rhythmus-Normalisierung oder bis zur Höchstdosis von 0,1 mg/kg wiederholt werden.

*Vorsicht*

Propranolol kann bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen auslösen. Bei Asthma-Patienten sollte deshalb Verapamil verabreicht werden.

Bei besonders schweren Intoxikationen, die auf die genannten Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen, sowie bei sehr hohem Theophyllin-Serumspiegel kann durch Hämotherapie oder Hämodialyse eine schnelle und vollständige Entgiftung erreicht werden. Im Allgemeinen kann hiervon jedoch abgesehen werden, da Theophyllin ausreichend rasch metabolisiert wird.

Die weitere Behandlung einer Vergiftung mit Theophyllin Aristo richtet sich nach dem Ausmaß, dem Verlauf sowie den vorliegenden Symptomen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Methylxanthine (Purin-Derivate), ATC-Code: R03DA04

Das breite pharmakologische Wirkungsspektrum umfasst:

#### Wirkungen auf das respiratorische System

- Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße,
- Besserung der mukoziliären Clearance,
- Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen,
- Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion,
- Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion,
- Verstärkung der Zwerchfellkontraktion.

#### Extrapulmonale Wirkungen

- Minderung des Dyspnoeempfindens,
- Gefäßdilatation,
- Relaxation der glatten Muskulatur (z. B. Gallenblase, Gastrointestinaltrakt),
- Inhibierung der Kontraktilität des Uterus,
- positive Ino- und Chronotropie am Herzen,
- Stimulation der Skelettmuskulatur,
- Steigerung der Diurese,
- Stimulation von Sekretions- und Inkretionsorganen (z. B. vermehrte Salzsäure-Sekretion im Magen, verstärkte Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere).

Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären cAMP-Anstieg spielt möglicherweise nur bei Konzentrationen eine Rolle, die im oberen therapeutisch genutzten Bereich liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosin-Rezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Calcium.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Dabei kann bei Retardformen durch Nahrungsaufnahme sowohl die Resorptionsgeschwindigkeit (Verzögerung oder Beschleunigung, “dose-dumping”) als auch die relative Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration. Wirksame Serumkonzentrationen: 5-12 µg/ml (20 µg/ml sollten nicht überschritten werden).

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Theophyllin beträgt im therapeutischen Konzentrationsbereich etwa 60 % (bei Neugeborenen und Erwachsenen mit Leberzirrhose ca. 40 %). Aus der Blutbahn verteilt sich die Substanz in alle Kompartimente des Körpers mit Ausnahme des Fettgewebes.

Mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft kann das Verteilungsvolumen von Theophyllin ansteigen, die Plasmaproteinbindung und die Clearance abnehmen, was eine Dosisreduzierung zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen notwendig machen kann.

Theophyllin wird diaplazentar übertragen und geht in die Muttermilch über. Untersuchungen zeigten einen Milch/Plasma-Quotienten von 0,6-0,89, was je nach kindlicher Clearance-Rate und mütterlichem Serumspiegel für eine Akkumulation beim gestillten Säugling ausreichen kann.

### Biotransformation und Elimination

Die Elimination von Theophyllin erfolgt durch Biotransformation in der Leber durch das Cytochrom P450 Enzymsystem (u. a. CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4) und hauptsächlich durch renale Exkretion. Beim Erwachsenen werden etwa 7-13 % der Substanz unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Neugeborenen werden hingegen ca. 50 % unverändert und erhebliche Teile in Form von Coffein eliminiert.

Die Hauptmetaboliten sind 1,3-Dimethyl-Harnsäure (ca. 40 %), 3-Methyl-Xanthin (ca. 36 %) und 1-Methyl-Harnsäure (ca. 17 %). Davon ist noch das 3-Methyl-Xanthin pharmakologisch aktiv, jedoch schwächer als Theophyllin.

Die hepatische Theophyllin-Metabolisierung schwankt beträchtlich interindividuell, sodass Clearance, Serumkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeiten erheblich variieren.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-Clearance sind (siehe auch Abschnitt 4.2):

- Lebensalter,
- Körpergewicht,
- Ernährung,
- Rauchgewohnheiten (bei Rauchern wird Theophyllin bedeutend schneller metabolisiert),
- Einnahme von bestimmten Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5),
- Erkrankungen und/oder Funktionsstörungen von Herz, Lunge, Leber,
- Virusinfektionen.

Bei Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation von z.T. pharmakologisch aktiven Theophyllin-Metaboliten kommen. Die Clearance ist außerdem bei körperlicher Belastung und ausgeprägter Hypothyreose vermindert und bei schwerer Psoriasis erhöht.

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist zunächst konzentrationsabhängig. Bei Serumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, so dass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels verursachen.

Auch die Plasma-Halbwertszeit von Theophyllin zeigt große Unterschiede. Sie beträgt bei nichtrauchenden, erwachsenen Asthmatikern ohne sonstige Begleiterkrankungen 7-9 Stunden, bei Rauchern 4-5 Stunden, bei Kindern 3-5 Stunden, und sie kann bei Frühgeborenen und Patienten mit Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

#### Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Hunden und Ratten erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Theophyllin wirkt am Säuger *in vivo* und bei *in vitro* Versuchen mit Einbeziehung des Säugermetabolismus nicht mutagen. Positive *in vitro* Befunde wurden in Versuchen ohne Einbeziehung des Säugermetabolismus beschrieben. Da bekannt ist, dass Theophyllin unter *in vivo* Bedingungen schnell demethyliert wird, sind diese *in vitro* Ergebnisse für den Menschen von geringer Relevanz. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Theophyllin wurden bisher nicht durchgeführt.

#### Reproduktionstoxizität

Theophyllin erreicht im Nabelschnurblut ungefähr die gleiche Konzentration wie im maternalen Serum. Untersuchungen zeigen einen Milch/Plasma-Quotienten von 0,6-0,89, was je nach mütterlichem Plasmaspiegel und kindlicher Clearancerate zu einer Akkumulation beim gestillten Säugling führen kann.

An der Ratte zeigte Theophyllin keine teratogene Wirkung. Bei der Maus induzierte es nach i.p.-Gabe sowohl Gaumenspalten als auch Missbildungen der Zehen. Es gibt weiterhin Hinweise, dass Theophyllin möglicherweise bei Individuen mit erhöhter Suszeptibilität kardiovaskuläre Missbildungen erzeugt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrosemonostearat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
mikrokristalline Cellulose  
Polysorbat 80  
Povidon K30  
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph. Eur.)  
Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2:1)  
Dimeticon  
Gelatine  
Titandioxid E 171

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blister

Es sind Packungen mit 20, 50, 100 und 500 (10 x 50) Retardkapseln (Klinikpackung) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße. 8 – 10  
13435 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

5991.01.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.08.1985  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.06.2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

03/2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig